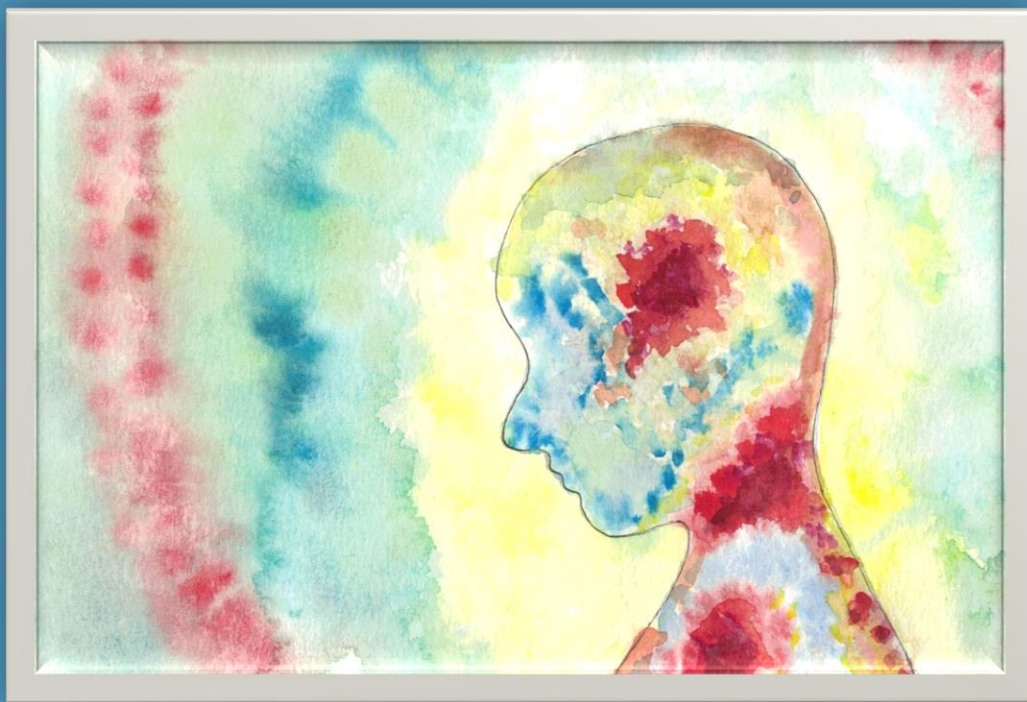


Ger Duloxetin mindre smärta vid långvariga smärttillstånd?



Författare:

Annika Björk, ST-läkare Allmänmedicin
Närhälsan Dals Ed vårdcentral

Rapport 2024:05

FoUI-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:05

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282777>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johan Granlund, med.dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Anna Bergenheim, med.dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

En femtedel av befolkningen i Sverige lever med långvarig smärta och det är svårt att hitta effektiva behandlingsmetoder. Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om personer med långvarig smärta har effekt av Duloxetin (SNRI) jämfört med placebo eller standard care avseende minskad smärta. Sökning gjordes på Pubmed utifrån långvarig smärta och Duloxetin och 6 RCT studier inkluderades där Duloxetin jämfördes med placebo eller standard care. Utfallsmåttet var minskad smärta utifrån självskattning. Artiklarna varierade i form av populationer, exklusionskriterier, längd på studie, skattningsskalor för utfallsmått och om jämförelsen gjordes mot placebo eller standard care. En del redovisade även biverkningar. Resultaten i studierna avseende skattad smärta stöder att Duloxetin kan ha effekt med minskad smärta hos personer med långvarig smärta. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Litteraturstudien har syftet att undersöka om Duloxetin, avhjälper långvarig smärta. Fyra av sex studier visar signifikant minskning av smärtan i jämförelse med placebo eller standardbehandling. Studien utfördes ej systematiskt och får tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Chronic pain, treatment, Duloxetin

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Söksträng.....	2
PICO.....	2
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion	7
Referenser	8

Bild förstasida målad av Annika Björk

Introduktion

I Sverige lever 18% av den vuxna befolkningen med långvarig smärta (1) och eftersom de till största delen handläggs i primärvården så utgör de en vanligt förekommande patientgrupp för läkare på en vårdcentral. Att möta dessa patienter, som ofta är välutredda utifrån somatisk orsak, som haft ett långt lidande och som många gånger önskar förståelse snarare än förklaring är ett mycket viktigt arbete. Denna grupp är en utmaning för vården då det många gånger inte finns en tydlig åtgärdbar orsak. Behandlingsmöjligheterna har varit få med många biverkningar och kontraindikationer, ibland med fatala konsekvenser som till exempel magsår vid NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) behandling (2). Andra behandlingar har i förlängningen ökade risker för iatrogen missbruk och med detta stort lidande (3).

När smärta pågått längre tid övergår smärtan från att vara ett akut tillstånd till att betraktas som ett sjukdomstillstånd i sig, varningssignalen smärta har upphört att vara funktionell och till gagn för patienten och i stället blivit ett resttillstånd med funktionsnedsättning som följd. Det sker en central sensitisering och försämrad smärtinhibering i nervsystemet som gör smärtan till ett eget tillstånd (3). Långvarig smärta definieras som smärta som kvarstår efter normal läkningstid och oftast som kvarstående smärta efter 3 eller 6 månader (4). Mekanismerna är inte fullständigt kända men anses multifaktoriella och plastiska, dvs kan både förbättras och försämrats utifrån flera samspelande faktorer (3). Historiskt har långvarig smärta behandlats per oralt med paracetamol och NSAID i första hand. Därefter med starkare per orala opioider som Oxycontin och Kodein samt Tramadol. Även lokal smärtlindring med NSAID krämer och Kapsaicin har prövats. Effekten har varierat och flera av dessa har kontraindikationer samt även andra effekter över tid som inte är gynnsamma för patienten. Det är även väl känt att främst opiater kan öka den centrala sensitiseringen över tid och därmed försämra problemet (5).

Studier har under de senaste åren visat en ökad roll för de centralt verkande processerna i perifer och nociceptiv smärta (6). Där har Duloxetin sedan ett tiotal år tillbaka används för smärtlindring hos patienter med långvarig smärta, utanför indikation. Hypotesen är att Duloxetin minskar långvarig smärta genom central inhibering av smärta och verkar genom att modulera uppåtgående inhibitoriska smärtsignalvägar i centrala nervsystemet (6). De flesta med långvarig smärta behandlas i primärvården och behovet av långsiktiga behandlingsmetoder är stort. Mycket forskning behöver göras framåt, då okunskapen är stor inom detta område trots den höga prevalensen.

Syfte

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om personer med långvarig smärta har effekt av Duloxetin (SNRI) jämfört med placebo eller standard care avseende minskad smärta.

Metod

I början av 2024 genomfördes arbetet med att ta fram sökord som syftade till att finna artiklar i databasen Pubmed som kunde besvara ovan nämnda forskningsfråga. Litteratursökningen genomfördes 15 februari 2024.

Söksträng

("Chronic Pain"[Mesh]) AND "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors" [Pharmacological Action] [Mesh]

+ Filter

Adult/middle age.

English

PICO

P – Personer med långvarig smärta, mer än 3 månader

I – Duloxetin

C – Placebo/standard care

O – Smärta

Detta gav 97 resultat. Med sökfilter för randomiserade kontrollerade studier (RCT) valdes 23 ut, detta för att i en undersökande studie ha så god kvalitet som möjligt på inkluderade artiklar. Studier som ej jämförde med placebo eller standard care uteslöts av de 23 och endast studier som svarade på frågan på Duloxetins effekt på smärta inkluderades. Exkluderades gjordes även studier på andra SNRI. Detta gav 5 studier som besvarade syftet. Sökning gjordes även i referenslistan på de ingående 5 studierna (8, 11, 12,13, 14). Vilket gav ytterligare en studie av Skljarevski et al (10) som stämde överens med inklusionskriterierna.

Resultat

Van den Driest et al (8) genomförde en randomiserad kontrollerad studie i Nederländerna som publicerades år 2022. I studien ingick 133 individer med långvarig höft- eller knäsmärta som inte haft god effekt av paracetamol eller NSAID. Inkluderade var vuxna patienter med långvarig smärta. Patienter exkluderades om de behandlades med antidepressiva, neuropatisk

smärtmedicinering, hade reumatoid artrit eller ej kunde skriva på informerat samtycke. Även de som hade en planerad operativ åtgärd eller hade kontraindikation för Duloxetin exkluderades. Patienterna randomiserades till Duloxetin 60 mg dagligen eller den vård som ges i vanliga fall för tillståndet, vilket i Nederländerna innebär smärtutbildning, livsstilsråd, diet, sjukgymnastik och smärtstillande, även kortisoninjektioner och konsultationer inom sekundärvården ingick. WOMAC (9) score användes som primärt utfallsmått efter 3 månader och efter 12 månader. 17 personer avslutade studien innan 3 månader (12,9%) medan 106 personer (80%) av patienterna slutförde studien med 12 månaders uppföljning. Efter 3 månader rapporterades mindre smärta i Duloxetin gruppen än i jämförelsegruppen vilket ej var signifikant (-0,58 [95% CI -1.80, 0,63]). Även efter 12 månader visades viss minskad smärta i Duloxetin gruppen (-0,26 [95% CI -1.86, 0,34]) men kunde ej fastställas med klinisk eller statistisk signifikans.

Skljarevski et al (10) utförde en placebokontrollerad RCT studie i 6 länder som publicerades 2010. De studerade personerna var vuxna (>18 år) som led av långvarig ryggsmärta sedan minst 3 månader. De skulle även skatta minst 4 på BPI 24 h Average pain scale och utbildade nog för att förstå proceduren kring studien. Exkluderade var patienter med kontinuerlig användning av smärtstillande läkemedel, tillfällig behandling för genombrottssmärta var accepterat. Gravida exkluderades. Ryggopererade, spinalstenos, nervkompressioner och annan patologi i ryggen uteslöts, samt de med svår psykisk ohälsa. 401 patienter deltog i studien för att utröna effektiviteten av Duloxetin 60 mg dagligen (n=198) i jämförelse med placebo (n=203) under 12 veckor. Efter 12 veckor sågs en signifikant minskning i smärta hos patienterna med Duloxetin (mean change -2.25(.15)) mot placebo (mean change -1.65(.15)) med p-värde=0.002 mätt med BPI 24h Average pain.

Petersen et al (11) utförde en randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad crossover studie som publicerades 2022. Patienterna kom från Danmark, var av båda könen och var mellan 40–75 år. De hade kronisk smärta på grund av knäartros och var villiga att delta i studien. De screenades för inkludering med röntgen av knät, genomgång av journaler samt för lämplighetskriterier enligt nedan. Inkludering gjordes om knäartros verifierades kliniskt och radiologiskt samt om smärtan var minst 5 på en VAS skala. Även yngre deltagare än 40 år exkluderades för att deras knäsmärta oftare beror på trauma. Patienterna screenades även för suicidala tankar och exkluderades om dessa fanns. Missbrukare samt patienter med andra sjukdomar exkluderades. Studien löpte över 18+18 veckor med fokus på att utröna "proof-of-mechanism". 40 personer randomiserades till en av två grupper där de antingen började med Duloxetin och därefter placebo eller tvärtom. De fick instruktioner att inte använda andra smärtstillande läkemedel under hela studieperioden. Endast 25 patienter slutförde studien vilket gav en för liten kohort för att nå 85% power. Resultatet för effekten på

klinisk smärta, det vill säga "proof-of-mechanism" kunde inte säkerställas och man såg ingen signifikant minskning i smärta mellan grupperna.

Blikman et al (12) genomförde en RCT som syftade till att avgöra om 8 veckors behandling med Duloxetin hade effekt jämfört med standardförfarandet vid kronisk knäsmärta. Studien utfördes i Nederländerna och publicerades 2022. Studien utfördes på 112 vuxna patienter med knäartros eller höftartros med neuropatisk smärta, som stod för ett tecken till centraliserad smärta. Detta baserades på att det är vanligare i denna grupp med central smärta än i grupp med endast nociceptiv smärta. Gruppen valdes från patienter som var planerade för knä eller höftplastik men ej genomfört den. Exkludering skedde av patienter som opererats senast året eller fått injektioner. Även patienter med kognitiva eller neurologiska sjukdomar som hindrade förmågan att besvara frågeformulär, hade sannolikhet att hamna på sjukhus under studietiden eller var planerade för operation under studietiden exkluderades. De som tidigare använt Duloxetin exkluderades också samt de med kontraindikationer. Interventionen bestod av 10 veckors preoperativ behandling med Duloxetin, varav 7 på måldos 60 mg/dag alternativt standard care. Inga inskränkningar kring övrig medicinering. Primärt utfallsmått var smärta i knä eller höft utifrån KOOS (knee injury and osteoarthritis outcome score) och HOOS (hip disability and osteoarthritis outcome score). Där skattning görs på en skala 0-100 där 0 visar maximala symptom och 100 inga symptom. I Duloxetingroupen skattades smärta $38,6 \pm 14,1$ och i standard care $30,9 \pm 12,7$ vid baseline för att vid 8 veckor skattas $45,3$ ($41,4$, $49,2$) i Duloxetingroupen och i standard care $34,0$ ($30,1$, $37,9$). Detta visade att i Duloxetingroupen upplevdes signifikant mindre smärta än standard care gruppen där ingen skillnad uppmättes (justerat medelvärde för skillnaden $11,3$ ($5,8$, $16,8$) p -value = $0,001$). Nästan 95% av patienterna i Duloxetingroupen upplevde biverkningar varav 21% avslutade behandlingen på grund av detta.

Wang et al (13) genomförde en RCT placebokontrollerad studie på kinesiska patienter med kronisk smärta på grund av osteoartrit. Studien publicerades 2017 och syftade till att utvärdera effektiviteten och säkerheten vid Duloxetinbehandling. Patienterna var primärvårdspatienter som var minst 40 år gamla, mötte kriterierna radiologiskt och kliniskt för knä/höftartrit samt smärta mer än 14 dagar per månad i minst 3 månader före studien. De skulle även ha minst 4 av 10 på BPI 24-h Average Pain skalan före studien. BPI 24-h är ett egenrapporterat skattningsinstrument för att mäta upplevd smärta och effekt på funktion (5). Exkludering skedde av patienter med svårare psykiatrisk sjukdom samt de som redan tog läkemedel och inte ville avsluta dessa i början av studien. Kortare behandling var tillåten under studien för kortvarig genombrottssmärta och orelaterade besvär. Medelåldern var 60,5 år och 76,4% var kvinnor. 481 patienter randomiserades till antingen 60 mg Duloxetin (N=205) eller placebo (N=202), varav 81 % i Duloxetingroupen fullföljde och 87,1% fullföljde i

placebogruppen. Utfallsmått smärta mättes med BPI 24-h Average pain (0-10 gradig skala där högre siffra visar högre genomsnittlig smärta senaste dygnet) och WOMAC pain (en 0-20 gradig skala där högre siffra visar högre skattad smärta i dagliga aktiviteter inom 5 områden). Resultatet visar att gruppen med Duloxetin fick en statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo vid endpoint utifrån BPI 24-h (LS mean change difference (95% CI) -0.50 (-0.80, -0.20) p-value = 0.001). Utifrån WOMAC pain visades minskad smärta. (LS mean change difference (95% CI) -0.71 (-1.21, -0.21) p-value = 0.005). Biverkningar så stora att studien avbröts var inte signifikant större i Duloxetingruppen (9%) än i placebogruppen (5%).

Konno et al (14) genomförde en placebokontrollerad RCT studie av Duloxetin som monoterapi hos japanska patienter. Studien publicerades 2016. Patienterna var mellan 20–80 år gamla och haft kronisk ryggsmärta mer än 6 månader. Patienterna som inkluderades hade använt NSAID mer än 14 dagar per månad senaste 3 månaderna. Exklusionskriterier var andra behandlingar och om det förekom sattes de ut före studien, även NSAID sattes ut. Exkluderades gjorde även patienter som genomfört ryggkirurgi, de som hade kryckor eller rullator, de med svår depression eller suicidalitet. 428 patienter fullföljde studien, 226 fick placebo och 230 fick Duloxetin i 14 veckor. Primärt utfallsmått var minskning i smärta utifrån BPI 24h Average pain. Skillnaden mellan Duloxetingruppen och placebogruppen var signifikant större (LS mean change difference (95% CI) -0.46 (-0.77, -0.16) p-value = 0.0026). Resultatet visar att Duloxetin minskar smärtan signifikant mer än placebo i det primära utfallet mätt av BPI 24h Average pain efter 14 veckor.

Diskussion

Syftet med den här litteraturstudien var att besvara om Duloxetin minskar smärtan hos patienter med långvarig smärta. Av de 6 inkluderade studierna visar fyra att Duloxetin har signifikant effekt med minskad smärta i jämförelse med placebo eller standard care. Studierna av Van den Driest et al (8) och Petersen et al (11) visade inte signifikant skillnad mellan grupperna men studien utförd av Van den Driest et al (8) löpte under 12 månader och endast 106 personer (79%) slutförde studien. Där rapporterades mindre smärta i Duloxetingruppen men kunde inte visas med signifikans. Studien av Petersen et al (11) bestod endast av 25 personer vilket gav för liten power för att ge statistisk signifikans i jämförelse med placebo eller standard care.

Studierna ingående i denna litteraturstudie skiljer sig åt. Populationerna som undersöktes är inte homogena. Smärtan patienterna upplevde var på olika delar av kroppen i olika studier med gemensamma nämnaren långvarig, mer än 3 månaders, smärta. Även inkluderingskriterierna skilde sig åt där vissa

studier inkluderade patienter med tex BPI 24 h över fyra för inkludering medan andra ej specificerade smärtan hos inkluderade patienter. Att fokusera på de med mer allvarlig smärta kan ju ge ett tydligare utfallsmått men det får framtida studier undersöka.

Även exkluderingskriterierna där samtliga studier utesluter de med psykisk ohälsa ger en problematisk bild då smärttillstånd har hög komorbiditet med psykisk ohälsa och att detta försvårar bedömningen av den kliniska relevansen. I flera av studierna exkluderas även de med annan behandling för tillståndet vilket ger mindre realistisk behandlingsstrategi då flertalet av patienter med långvarig smärta prövar flera olika preparat. Även i studierna av Van den Driest et al (8) exkluderades de som tidigare använt Duloxetin vilket eventuellt utesluter en grupp som inte haft effekt eller haft icke tolererbara biverkningar.

Interventionen i studierna är Duloxetin 60 mg jämfört med placebo eller standard care. Duloxetin 60 mg är den vanligaste dosen, det finns studier på andra doser men dessa har inte inkluderats.

Utfallsmåttet är skattningsskalor för smärta. Självsfattning är svårt verktyg men studierna utgår från förändring över tid och från baseline vilket ger möjlighet till slutsatser, smärta är en glidande skala och ingen förväntar sig smärtfrihet av behandlingen. Det används även olika självskattningsskalor, tex BPI, som för det mesta är väl validerade men fortsatt mjuka värden då smärtskattning alltid är subjektivt. Detta gör det svårt i studierna att jämföra studierna med varandra.

Med tanke på att även placebopatienterna i studierna får en förbättrad skattning av sin smärta (13) finns även andra komponenter som bidrar till minskad upplevelse av smärta. Där sågs mindre effekt av Duloxetin inom de studier där det inte placebokontrollerades utan där standard care var jämförelsen. Även problematiskt med standard care som jämförelse då detta inte alltid är tydligt definierat och kan skilja sig mycket mellan olika länder och utövare.

Syftet att hitta behandlingsalternativ till gruppen med långvarig smärta är tydligt genom studierna och flera av författarna diskuterar möjligheten att det framförallt är de med central sensitisering som får god effekt av Duloxetin och att man då skulle kunna på förhand avgöra vilka som är responders, vilket ju tydligt förbättrar möjligheten till individualiserad behandling. I studien av Konno et al (14) diskuteras också att patienter med dålig effekt av NSAID kanske är en lämpligare grupp för Duloxetin. Vilket ytterligare pekar på att för att Duloxetin ska ge effekt måste kanske den långvariga smärtan utvecklats till ett tillstånd i sig själv med central sensitisering där smärtan övergått till ett eget tillstånd, när detta sker är ej kartlagt.

En annan svaghet är durationen av studierna, där ingen studie löpte över mer än ett år och de flesta endast under veckors tid. Detta ställer ju många frågor kring hur långtidsbehandlingen skulle fungera. Är Duloxetin ett alternativ för livslång behandling? Detta får framtida studier avgöra.

De inkluderade studierna ger en bred bild av att Duloxetin har effekt i att minska skattad smärta. Det finns dock fler studier som inte återfanns med min sökmetod och även metaöversikter genomförda, vilket är en svaghet med metoden. Med tanke på att Duloxetin är med i rekommendationen kring långvarig smärta pekar det mesta på att det är en rimlig behandlingsstrategi men alla patienter har inte nytta av den.

Med en prevalens på 18% kan man ju förvänta sig ett större intresse kring behandlingen av långvarig smärta och att fler studier utförts. Trots detta är forskningsfältet ungt. Ytterligare kartläggning behöver göras och stadieindelningmetoder utvecklas. När övergår långvarig smärta till ett eget smärttillstånd? Studier både på behandlingsalternativ och på förebyggande åtgärder och kartläggning kring riskfaktorer att utveckla tillståndet långvarig smärta behövs. Att förebygga och behandla långvarig smärta skulle på sikt minska ett stort och vanligt lidande.

Konklusion

Duloxetin har i fyra av sex studier visat effekt med minskad smärta på ingående populationer med långvarig smärta i jämförelse med placebo eller standard care. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
2. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):307-19.
3. Smärta - långvarig, hos vuxna - Nationellt kliniskt kunskapsstöd (nationelltklinisktkunskapsstod.se) [åtkomst 2024-03-28]
4. Treede R, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN* 156(6):p 1003-1007, June 2015. | DOI: 10.1097/j.pain.000000000000160
5. Bradley L.A., Kersh B.C., DeBerry J.J et al. Lessons from fibromyalgia: abnormal pain sensitivity in knee osteoarthritis. *Novartis Found Symp* 2004; 260: pp. 258-270. discussion 270–9.
6. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP et al. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1546-51.
7. Rhodin A. Ökad användning av opioider kan leda till toleransutveckling. Stort behov av nya riktlinjer och ökat samarbete mellan vårdgivare. *Läkartidningen*. 2014;111:CZW3
8. van den Driest JJ, Schiphof D, Koffeman AR et al. No Added Value of Duloxetine in Patients With Chronic Pain due to Hip or Knee Osteoarthritis: A Cluster-Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022 May;74(5):818-828
9. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Sue D. Barber-Westin, Frank R. Noyes
Noyes' Knee Disorders: Surgery, Rehabilitation, Clinical Outcomes (Second Edition), 2017
10. Skljarevski V, Zhang S, Desai D et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010 Dec;11(12):1282-90.
11. Petersen KK, Drewes AM, Olesen AE et al. The effect of duloxetine on mechanistic pain profiles, cognitive factors and clinical pain in patients with painful knee osteoarthritis-A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Pain*. 2022 Sep;26(8):1650-1664.
12. Blikman T, Rienstra W, van Raaij TM et al. Duloxetine in OsteoArthritis (DOA) study: effects of duloxetine on pain and function

- in end-stage hip and knee OA - a pragmatic enriched randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Feb 5;23(1):115.
13. Wang G, Bi L, Li X et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun;25(6):832-838.
 14. Konno S, Oda N, Ochiai T et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 Nov 15;41(22):1709-1717.



FoUII-centrum Fyrbodan
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodan